



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ**

**EL TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS Y LA REALIZACIÓN
DE TROMBECTOMÍA ES UN FACTOR PREDICTIVO INDEPENDIENTE PARA EL
DESENLACE CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON EVC ISQUÉMICO AGUDO
TROMBECTOMIZADOS ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA DE LA CIUDAD DE MÉXICO**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA

ERASMO RAMOS VEGA

TUTOR DE TESIS

MANUEL SALVADOR LÓPEZ MATÍNEZ



Ciudad de México, Enero 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

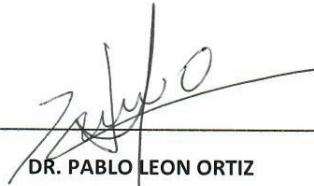
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. FERNANDO ZERMEÑO POHLS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA CLÍNICA



MC DR. MANUEL SALVADOR LÓPEZ MARTÍNEZ
TUTOR DE TESIS

CONTENIDO

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
Circulación colateral	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS	13
Objetivo general:	13
Objetivos específicos:	13
JUSTIFICACIÓN	13
METODOLOGÍA	14
Análisis estadístico	15
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	22
REFERENCIAS	25

RESUMEN

Antecedentes: La trombectomía mecánica es efectiva en el tratamiento del EVC isquémico y disminuir el máximo el tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta el logro de la reperusión es crucial, especialmente desde la llegada del paciente a urgencias. En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México no se cuenta con un estudio que haya revisado los períodos de tiempo del flujograma de atención ni si el tratamiento se encuentra dentro de los estándares internacionales.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, transversal y analítico y de grupo control, que evaluó el desenlace clínico de los pacientes sometidos a trombectomía mecánica que llegaron ≤ 6 horas desde el inicio de sus síntomas, mediante la escala de Rankin modificada a los 30 y 90 días. Se midieron 8 intervalos de tiempo: urgencias-TAC, TAC-punción, inicio-punción, punción-recanalización, urgencias-punción, urgencias-recanalización, TAC-recanalización e inicio-recanalización.

Resultados: Fueron 19 pacientes (43% mujeres) en el grupo de intervención y 20 pacientes en el grupo control (41%). En el análisis de la influencia del tiempo en el Rankin modificado a los 30 y 90 días se excluyeron a 3 pacientes en el grupo de intervención debido a que fallecieron a causa de complicaciones propias de la trombectomía y a 3 pacientes que no mostraban oclusión completa en la angioTAC (angiotomografía) inicial ($n = 13$). Tres pacientes lograron un Rankin ≤ 2 a los 30 días (23%) y cinco a los 90 días (38%). Se encontró una mediana de tiempo inicio-punción de 409 min (RIQ 335 – 450), 5 pacientes (38.4%) estuvieron por debajo del estándar de 360 min. Para el intervalo inicio-recanalización la mediana fue de 249 (RIQ 196 – 329), 3 (23%) dentro del rango estándar de 420 min. No se encontró relación entre el tiempo inicio-punción con el resultado funcional a los 30 ($p = 0.83$) y 90 ($p = 0.92$) días. No se encontró relación del resultado funcional con los factores de riesgo cardiovascular, NIHSS basal, sitio de obstrucción, uso de trombolisis intravenosa con rtPA o el grado de reperusión final (mTICI) ($p = >0.05$). En la comparación con el grupo control se incluyeron a los 3 pacientes fallecidos durante el procedimiento ($n = 16$) y se excluyeron a 3 pacientes en el grupo control ($n = 17$); no se encontró diferencia significativa entre el grupo de intervención y el grupo control en cuanto al resultado funcional a los 30 (OR 0.21, IC 95% 0.02 – 1.29; $p = 0.05$) y 90 días de seguimiento (OR 0.43, IC 95% 0.07 – 2.38; $p = 0.26$).

Conclusiones: el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la realización de trombectomía no es un factor predictivo independiente para el desenlace clínico de los pacientes con EVC isquémico agudo trombectomizados atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México. No existe diferencia en el resultado funcional entre los pacientes trombectomizados y los no trombectomizados. Un mínimo porcentaje de los pacientes atendidos se encuentra dentro de los estándares de tiempo recomendados. Nuestros resultados identifican las áreas de oportunidad para la mejoría en la atención de estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

La terapia endovascular es una intervención eficaz para el manejo urgente del evento vascular cerebral (EVC) de tipo isquémico proximal en la circulación anterior, sin embargo, se plantea como tiempo sensible ^{4, 6, 7, 8, 14}. El tejido cerebral se pierde rápidamente en condiciones isquémicas por lo que la disminución del tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta el restablecimiento de flujo sanguíneo ha sido uno de los mayores objetivos en los protocolos de tratamiento en todo el mundo ⁵.

Las guías de la American Heart Association-American Stroke Association (AHA/ASA) y de la European Stroke Organization (ESO) recomiendan la trombectomía en conjunción con trombolisis intravenosa, en lugar de solo tratamiento médico en pacientes con EVC isquémico agudo por oclusión de un vaso proximal que se presenten dentro de la ventana de tiempo de 0 a 6 horas desde la última vez que el paciente fue visto asintomático y con un ASPECTS de ≥ 6 o un núcleo del infarto < 70 ml. En pacientes que se presentan dentro de las 6 a 24 horas desde el inicio de los síntomas, se recomienda seguir los lineamientos de los ensayos clínicos más recientes (DAWN y DEFUSE-3) ^{15, 16}.

El cerebro humano contiene un número total de neuronas de 22 billones, sin tomar en cuenta el tejido del cerebelo, en cuyo caso el número ascendería a los 130 billones, 137 trillones de sinapsis y 135,000 Km de fibras mielinizadas. El volumen final promedio de un infarto por obstrucción de un vaso proximal es de 54 ml (rango intercuartil [RIC] 19 – 100 ml). Durante un EVC isquémico por obstrucción de un vaso proximal se pierden por hora 120 millones de neuronas, 830 billones de sinapsis y 714 km de fibras mielinizadas; por cada minuto se pierden 1.9 millones de neuronas, 14 billones de sinapsis, 12 km de fibras mielinizadas. Por cada hora se pierden 3.6 años de edad cerebral comparado con el envejecimiento y pérdida neuronal normal⁷. Recientemente se ha recalculado la tasa de pérdida del tejido cerebral introduciendo los términos de progresores lentos y progresores rápidos con una variabilidad de pérdida neuronal de 35,100 a 26.6 billones por minuto.

Según estimaciones de la OMS, los accidentes cerebrovasculares representaron 5,7 millones de muertes y 16 millones de eventos por primera vez en 2005 y estas cifras pueden llegar a 7,8 millones y 23 millones en 2030, respectivamente. La enfermedad vascular cerebral se está convirtiendo en un problema de salud en los países en desarrollo, incluyendo México, como consecuencia del incremento en la esperanza de vida y de los cambios en el estilo de vida, sin embargo, en nuestro país no se conoce la magnitud real del problema ya que no se cuenta con registros nacionales confiables. La Tendencia registrada durante los últimos años muestra un incremento continuo en los niveles de mortalidad por este padecimiento, el cual ocupó en 2010 el sexto lugar dentro de las principales causas de defunción (32,306 defunciones con una tasa de 28.8 por cada 100 mil habitantes) ². En el período de 2000 a 2004 la enfermedad cerebrovascular fue la tercera causa de muerte, con el 5.6% de las principales causas de mortalidad general, con una tasa de 25.6/100000 habitantes y más de 25000 muertes por esta razón en datos de la Secretaría de Salud. En el análisis por género representó la tercera causa de mortalidad en mujeres, con un porcentaje entre 6.7 y 6.9%, mientras que para los hombres fue la cuarta causa de mortalidad correspondiendo a 4.9% del total ³.

Los estudios que intentaron demostrar de manera inicial la utilidad de la terapia endovascular (TEV) mediante trombectomía y/o aspiración, entre ellos el Interventional Management of Stroke (IMS) III, el Synthesis Expansion: A Randomized Controlled Trial on Intra-Arterial Versus Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke (SYNTHESIS), y el Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR RESCUE), no lograron este objetivo en sus resultados. Los análisis posteriores encontraron múltiples factores por los cuales no se demostró un beneficio adicional en los brazos de terapia endovascular entre ellos el tiempo prolongado hasta la revascularización, entre otros ⁷.

El uso de stents de primera generación, uso de anestesia general, llegada inicial a un hospital de segundo nivel sin capacidad para terapia endovascular, la hora del día, el día de la semana, etc, son los principales factores asociados a un mal resultado clínico reportados en diferentes estudios ⁷. En el IMS III los dispositivos que se utilizaron fueron MERCI retriever (35%), aspiración con Penumbra system (18%), Solitaire FR (2%). En los estudios posteriores solo se han utilizado dispositivos más avanzados de stents retraibles (Solitaire FR y TREVO-2).

El arribo inicial del paciente a un centro de atención primaria (CAP) sin capacidad para realizar TEV y su posterior traslado a un centro de referencia o de tercer nivel (CR) con los recursos y la capacidad necesaria para trombectomía y/o aspiración (modelo ship-and-drip) se asocia con retraso significativo en el tratamiento definitivo, y aún más si en el mismo CAP se realiza el estudio inicial de tomografía computarizada de cráneo (TAC) y/o se decide el inicio de la trombólisis (modelo drip-and-ship). Este último factor se explica por el hecho de que en muchos de los casos el médico que atiende al paciente queda expectante a la respuesta al tratamiento con activador del plasminógeno tisular recombinante (rtPA) intravenoso ¹⁰. La probabilidad de buen resultado clínico mediante evaluación de la Escala de Rankin modificada (En inglés [mRS 0-2]) entre los pacientes tratados bajo el modelo drip-and-ship es menor que en aquellos que son trasladados directo a un centro terciario con capacidad de TEV (modelo mothership) (OR, 0.56; IC 95% 0.31–0.99; $P=0.045$) ¹⁰.

La influencia del horario en el que se atiende al paciente es incierta; en el IMS III el tiempo puerta-imagen no fue significativamente diferente entre si ocurría en horario laboral (8 hrs a 17 hrs) o fuera de este (17 hrs a 8 hrs) (20 min vs 19 min [$P= 0.20$]), sin embargo, el tiempo imagen-acceso arterial si difirió significativamente (119 min vs 141 min [$P= 0.0001$]) ¹⁰. Otro estudio demuestra que el uso de resonancia magnética (RM) vs Tomografía computada (TC) se asocia con un retraso de 18 min ⁷.

Diversos estudios han demostrado la correlación que existe entre la reperusión temprana y la independencia funcional. Los estudios Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SIWFT PRIME), Thrombectomy Revascularization of Large Vessel Occlusions in Acute Ischemic Stroke (TREVO)-2, y Solitaire FR Thrombectomy for Acute Revascularization (STAR) fueron los primeros estudios en tomar en cuenta la importancia de implementar un flujograma que permitiera disminuir los tiempos desde el inicio de los síntomas de isquemia cerebral, principalmente desde la llegada del paciente a urgencias de un centro con capacidad para TEV, hasta la reperusión completa. Los tiempos prefijados como objetivo en estos ensayos fueron un tiempo imagen-acceso arterial <60 min e imagen-reperusión <90 min. Cada 30 minutos que pasan

entre la obtención de la tomografía y la reperfusión disminuye la probabilidad de independencia funcional en 8.3% ⁸.

Los lapsos adicionales de tiempo analizados en esos ensayos fueron:

- Inicio de los síntomas- llegada a urgencias de hospital con capacidad para TEV.
- Llegada a urgencias-obtención del estudio de imagen.
- Obtención del estudio de imagen-adquisición de imagen cuantitativa.
- Imagen-adquisición de la penumbra (cuando se realizó perfu-TAC).
- Obtención del estudio de imagen-trombolisis intravenosa.
- Obtención del estudio de imagen-acceso arterial.
- Acceso arterial-reperfusión.
- Obtención del estudio de imagen-reperfusión.
- Inicio de los síntomas-reperfusión.

Durante el proceso de reclutamiento se realizaban ejercicios de retroalimentación en el personal de los centros participantes como proceso de educación continua y motivación para continuar mejorando los lapsos de tiempo.

Análisis posteriores de SWIFT PRIME y del Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke (ESCAPE) revelan que el tiempo transcurrido desde la obtención de la imagen por tomografía de cráneo simple, la angiotomografía (angio-TC) y el posprocesamiento de la perfusión por computadora (perfu-TAC), así como el tiempo transcurrido desde la toma de decisión de realizar TEV (aleatorización) hasta el acceso arterial y el restablecimiento completo del flujo sanguíneo cerebral (recanalización) fueron de los factores principales que se mejoraron en estos ensayos en comparación con los previos (IMS III) para aumentar la tasa de pacientes con obtención de independencia funcional (mRS 0-2) ⁶. El uso de perfu-TAC se asoció al aumento del tiempo puerta-aleatorización, y el análisis que se realizó de este factor indicó una disminución significativa de la proporción de pacientes con independencia funcional a los 30 y 90 días.

Comparado con el IMS III, SWIFT PRIME mejoró el tiempo desde la aleatorización mediante el estudio de imagen hasta el acceso arterial (62 min vs 22 min) y desde el acceso arterial hasta la reperfusión (120 min vs 32 min), con una mejoría global de 128 min desde la obtención de la imagen hasta la reperfusión logrando así tasas mucho más altas de independencia funcional en el brazo de terapia endovascular ⁶ (Tabla 1).

Tabla 1. Periodos de tiempo obtenidos en los flujogramas de atención de los estudios SWIFT PRIME, ESCAPE, STAR e IMS III.

TIEMPOS	SWIFT- PRIME	ESCAPE	STAR	IMS III
Inicio-reperusión	218	241	NR	325
Urgencias-reperusión	139	NR	144	267
Urgencias-imagen	29	NR	24	19
Urgencias-acceso arterial	90	NR	110	147
Imagen- acceso arterial	61	51	86	128
Acceso arterial-reperusión	38	30	34	120
Imagen-reperusión	93	81	120	248

Otros factores estudiados tienen relación con la capacidad técnica del terapeuta endovascular, habiéndose analizado los tiempos que van desde el acceso vascular por punción inguinal, el paso del catéter a través de carótidas tortuosas o con anatomía anormal por placas ateroscleróticas grandes u obstrucción casi completa. La presencia de enfermedad carotídea extracraneal se asocia con un retraso de 25 min en la apertura del STENT. Existen datos escasos en cuanto al tiempo de procedimiento (tiempo desde la colocación del microcateter en el coágulo hasta la recanalización o terminación del procedimiento); en un estudio publicado por Hassan, et al. en 2013, el tiempo de procedimiento prolongado (>30 min) se asoció con resultados desfavorables (mRS ≥ 3) después de ajustarse por NIHSS, edad y el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la colocación del microcateter (52.3% vs 72.2%; $P = .0049$)^{26, 27}. El número de intentos de recuperar el coágulo que realiza el terapeuta endovascular también es un factor importante a considerar; el estudio de Loh, et al, indica que ≥ 4 intentos no mejora la tasa de recanalización y aún aumenta la probabilidad de complicaciones, y que el número óptimo de intentos es de 2 a 3²⁸. El uso de anestesia general se asoció con un retraso de 13 min desde la punción a la reperusión⁷.

Con cada hora de retraso entre el inicio de los síntomas de isquemia cerebral y la reperusión la probabilidad de lograr la independencia funcional disminuye entre 10% a 38%⁵. En el SWIFT PRIME se logró un tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta la reperusión completa de 150 min (2h 30 min) (urgencias-acceso arterial 90 min [69-120], urgencias-reperusión: 129 min [108-169]) con una probabilidad de independencia funcional derivada del 91%; una hora de retraso disminuyó un 10% adicional la probabilidad de independencia, y por cada hora adicional disminuyó 20% más⁶.

Un análisis del STAR estudió su flujograma de intervención, los lapsos de tiempo transcurridos desde la llegada al hospital, la obtención del estudio de imagen y el tratamiento definitivo así como su influencia en los resultados finales. En este estudio se utilizaron TAC simple y angio-TAC en 81 pacientes, perfu-TAC en 67 y RM en 51, como paradigma de imagen. Los tiempos logrados se observan en la Tabla 1. Se logró reperusión completa o parcial (TICI 2b/3) en 79.2% y mRS 0-2 en 57.9%. En comparación con el IMS III que logró un mRS de 0-2 solo en 41% de los pacientes, STAR demostró también que la mejoría en el flujograma de atención y el acortamiento del tiempo hasta la reperusión son factores que determinan enormemente el resultado final del tratamiento. Cada hora de retraso entre el inicio de los síntomas y la reperusión se asocia con una disminución de la probabilidad de buen resultado funcional de 38% incluso después del ajuste por edad, NIHSS, ASPECTS, y otras variables relevantes⁷.

Un metanálisis reciente ¹⁴, en el cual se reunieron las bases de datos de los ensayos clínicos más importantes que demostraron la efectividad de la trombectomía en el tratamiento agudo del EVC isquémico (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, REVASCAT, SWIFT PRIME), todos publicados en el 2015, bajo el acrónimo HERMES Collaboration (Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke trials), analizó el efecto del tiempo transcurrido en diferentes periodos desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización arterial en el resultado final del tratamiento. Los intervalos de tiempo analizados fueron: a) Inicio de los síntomas-aleatorización, b) inicio de los síntomas-acceso arterial, c) llegada a urgencias-aleatorización, y d) llegada a urgencias-acceso arterial. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la obtención del acceso arterial se consideró como el intervalo principal a analizar ya que éste es el usado en las recomendaciones de las guías internacionales ^{15, 16}. Se crearon cuatro grupos de intervalos de tiempo:

- 30 – 120 min.
- 121 – 240 min.
- 241 – 360 min.
- >360 min.

Los objetivos medidos fueron:

- Probabilidad (Common odds ratio [cOR]) de independencia funcional (mRS 0-2)
- Resultado excelente (libre de discapacidad) (mRS 0-1).

No se encontraron diferencias entre los 4 grupos en cuanto a edad, genero, factores de riesgo, mRS previo, NIHSS basal, administración de rtPA (excepto para el último grupo).

En este metanálisis se encontró que el grado de beneficio de la trombectomía declina con la prolongación de los lapsos de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el acceso arterial; cOR a las 3 horas, 2.79 (IC95%, 1.96-3.98); cOR a las 6 horas, 1.98 (IC95%, 1.30 – 3.00); cOR a las 8 horas, 1.57 (IC95%, 0.86-2.88) (Tabla 2).

Tabla 2. Efecto de cada hora de retraso en el tratamiento en las probabilidades de disminución del mRS, mRS 0-2 y mortalidad.

Resultado	Intervalos de tiempo						
	Inicio de los síntomas-aleatorización	Inicio de los síntomas-acceso arterial	Inicio de los síntomas-recanalización	Inicio de los síntomas-llegada a urgencias	Llegada a urgencias-aleatorización	Llegada a urgencias-acceso arterial	Llegada a urgencias-recanalización
Cambio en mRS	0.88 (0.81 to 0.96)	0.88 (0.80 to 0.96)	0.87 (0.79 to 0.95)	1.01 (0.93 to 1.09)	0.56 (0.46 to 0.68)	0.56 (0.47 to 0.67)	1.44 (1.11 to 1.87)
mRS 0-2	0.87 (0.79 to 0.97)	0.87 (0.78 to 0.96)	0.85 (0.77 to 0.95)	1.00 (0.93 to 1.08)	0.55 (0.43 to 0.71)	0.55 (0.43 to 0.71)	0.56 (0.45 to 0.70)
Mortalidad	1.11 (0.96 to 1.27)	1.12 (0.97 to 1.30)	1.16 (1.01 to 1.32)	1.01 (0.88 to 1.16)	1.42 (1.08 to 1.88)	1.44 (1.11 to 1.87) 5.4	0.91 (0.88 to 0.93)

La probabilidad de independencia funcional (mRS 0-2) disminuyó de manera similar: OR a las 3 horas, 2.83 (IC95%, 2.07-3.86); OR a las 6 horas, 2.32 (IC95%, 1.56-3.44; OR a las 8 horas, 2.03 (IC95%, 1.03-3.99). El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la llegada a urgencias no fue estadísticamente significativo para el resultado final (Tabla 3).

Tabla 3. Asociación del retraso del tratamiento con la probabilidad de mejoría en la discapacidad con el tratamiento con trombectomía.

Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el acceso arterial	Probabilidad de menor discapacidad (cOR)	IC 95%
120 min	3.13	(2.06, 4.76)
180 min	2.79	(1.96, 3.98)
240 min	2.49	(1.79, 3.47)
300 min	2.22	(1.55, 3.16)
360 min	1.98	(1.30, 3.00)
420 min	1.76	(1.06, 2.92)
480 min	1.57	(0.86, 2.88)
540 min	1.40	(0.68, 2.86)
600 min	1.25	(0.54, 2.86)

El tiempo promedio de los 5 ensayos, desde el inicio de los síntomas hasta el acceso arterial, fue de 238 min (RIQ 180-302). El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización fue de 301 min (RIQ 226 – 384). La probabilidad de independencia funcional a los 3 meses disminuyó de 64.1% con un tiempo de inicio-reperusión de 180 min a 46.1% con un tiempo inicio-reperusión de 480 min.

Circulación colateral

El termino circulación cerebral colateral se refiere a la red subsidiaria de canales vasculares que estabilizan el flujo sanguíneo cerebral cuando los conductos principales fallan ¹⁷. Los vasos colaterales se dividen en dos grandes grupos: a) primarios, formados por las arterias principales del polígono de Willis, que permiten que el flujo sanguíneo se desvíe de forma rápida en caso de ocurrir una obstrucción aguda, principalmente a través de la arteria comunicante anterior o las arterias comunicantes posteriores, y b) secundarios, conformados por vías potenciales que en condiciones de normalidad no se encuentran abiertos y que pueden desarrollarse de forma crónica o conforme las vías primarias fallan en casos de obstrucción aguda; en este grupo se encuentran los vasos leptomeníngeos a nivel de la superficie pial que forman anastomosis entre los territorios anterior y medio, y medio y posterior, y las anastomosis con los vasos extracraneales principalmente con la arteria oftálmica a través de las arterias facial, maxilar y meníngea media ¹⁷. Otros autores mencionan incluso el término terciario a los vasos que se han formado por angiogénesis en la periferia de las zonas con isquemia crónica.

Una buena circulación colateral puede aumentar el beneficio de la terapia endovascular y disminuir el riesgo de transformación hemorrágica ^{18, 19, 20}, disminuir el riesgo de recurrencia en pacientes con estenosis intracraneal y reducir el volumen final del infarto ¹⁶. Hasta hace algunos años se ha observado que la gran variabilidad en los resultados clínicos de los pacientes con EVC isquémico con sitios de obstrucción similar, condiciones basales similares e incluso grados de recanalización similares, se debe a las diferencias en la circulación colateral ²². En contraste con lo comentado previamente, algunas corrientes adjudican mayor importancia al estado de la circulación colateral basal que al tiempo hasta la recanalización arterial ²³; actualmente no se cuenta con un método no invasivo validado que haya

demostrado una buena correlación con el pronóstico; el estudio de referencia sigue siendo la escala de la American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology. (ASITN/SIR) basada en angiografía por sustracción digital, sin embargo, se cuenta con varias escalas por angiotomografía que continúan en investigación (Maas, Miteff, Tan). Un estudio retrospectivo multicéntrico analizó estas escalas en pacientes con EVC isquémico y su poder para predecir buenos o malos resultados funcionales a 3 meses (mRS 0-2), encontrando que solo la escala de Miteff es capaz de predecir buenos resultados, en comparación con el resto que solo lograron predecir malos resultados ²¹. La actividad de investigación es intensa en este tema, incluso se está acumulando evidencia de que ciertos polimorfismos influyen en el grado de desarrollo de la red colateral en la vida adulta (colaterogénesis).

En cuanto al grado de reperfusión, medido por la escala Modified Treatment in Cerebral Ischemia (mTICI), un estudio retrospectivo realizado por Kim, et al, en Korea del Sur, indica que la probabilidad de reperfusión completa (mTICI 3) es mayor conforme menor es el tiempo desde el inicio de los síntomas de isquemia cerebral hasta la reperfusión con trombectomía (370 min vs 275 min, $P = <.01$); el 39% de 96 pacientes obtuvieron un mTICI de 3 puntos, el 80% de estos lograron una independencia funcional (mRS 0-1) a los 90 días; los paciente que lograron un mTICI menor de 3 tuvieron menor probabilidad de independencia funcional . Estos autores comentan que conforme pasa el tiempo el coagulo se vuelve más denso y por ende más resistente a la trombolisis y a la trombectomia con menos probabilidad de lograr la recanalización completa del vaso obstruido. Observaron además otros periodos de tiempo que también influyeron en la probabilidad de lograr la reperfusión completa con un grado estadísticamente significativo ¹³:

- Inicio de los síntomas-llegada a urgencias (min): 157.2 ± 136.9 vs 94.6 ± 95.9 ($P = <.01$).
- Inicio de los síntomas-acceso arterial (min): 272.7 ± 148.7 vs 195.6 ± 108.7 ($P = <.01$).
- Acceso arterial-reperfusión (min): 98.2 ± 39.5 vs 79.7 ± 37.1 ($P = .02$).

A pesar de la importancia de la reducción del tiempo de tratamiento para la mejoría de los resultados, continúan existiendo ineficiencias. Estas pueden ser resultado de las características del paciente, del hospital y del sistema de salud, así como de la práctica individual de cada médico. Reconociendo estos defectos se pueden formular estrategias para eliminarlos o disminuirlos al máximo ⁷.

Se han propuesto las siguientes estrategias para acortar los tiempos en el flujograma de atención de los pacientes con EVC isquémico ⁷:

- Disponer de información antes de la llegada del paciente a urgencias del centro con capacidad para TEV creando una red de comunicación con los servicios de ambulancias y los hospitales de segundo y tercer nivel de atención así como privados.
- Activar, informar y preparar al equipo de atención del EVC isquémico (neurólogo/urgenciólogo, radiólogo, laboratorio, enfermería, terapeuta endovascular, anestesiólogo) así como a las diferentes áreas físicas, insumos, medicamentos y equipo que se va utilizar (tomógrafo,

resonancia magnética, laboratorio, medios de contraste, alteplase, sala de TEV), de preferencia previo al arribo del paciente a urgencias.

- Pasar al paciente directamente desde la puerta al tomógrafo mientras se realiza la valoración clínica en paralelo.
- Flujograma de intervención que permita la administración de rtPA en paralelo con la activación del equipo de TEV.
- Estrategia basada en un paradigma de imagen simple: TAC simple y angio-TAC en lugar de RM; utilizar perfu-TAC solo en situaciones seleccionadas (fuera de ventana para trombolisis y trombectomía [>6 h], Wake up Stroke). La ESO recomienda usar perfu-TAC solo después de las 7h 18 min.
- Limitar el uso de anestesia general a pacientes que tengan indicación médica para la misma.

En cuanto al factor de traslado del paciente y su llegada al hospital en donde se realizará la TEV, parece ser que la mejor estrategia sería el modelo mothership en el que es llevado de primera intención al centro con capacidad para TEV. Wei et al, proponen una estrategia basada en la movilidad activa de los terapeutas endovasculares, o fellows en entrenamiento, desde un centro terciario a un centro con capacidad para TEV para realizar la trombectomía y/o aspiración disminuyendo el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y la llegada del paciente a un centro con capacidad para TEV (modelo trip-and-treat) ⁵; sin embargo, en la actualidad y con la limitación de recursos y logística en el sistema de salud mexicano, esta estrategia sería difícil de implementar, por lo que la mejor alternativa en estos momentos es el modelo mothership con mejoras en la comunicación interhospitalaria entre unidades tanto del sector público como privado como ya se comentó.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel internacional aún hay controversia sobre los factores predictores para el desenlace de los pacientes con evento vascular isquémico (EVC) sometidos a trombectomía mecánica. Uno de esos factores es el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la trombectomía mecánica. Desconocemos los factores que determinan el desenlace clínico de los pacientes sometidos a trombectomía mecánica en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNNyN). Por ello queremos saber:

¿Si el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la realización de trombectomía mecánica es un factor pronóstico independiente para el desenlace clínico de los pacientes con EVC isquémico agudo e indicación de trombectomía mecánica atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México?

HIPÓTESIS

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la realización de trombectomía es un factor pronóstico independiente para el desenlace clínico de los pacientes con EVC isquémico e indicación de trombectomía atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México "Dr. Manuel Velasco Suarez", de la Ciudad de México.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar si el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la realización de trombectomía es un factor pronóstico independiente para el desenlace clínico de los pacientes con EVC isquémico e indicación de trombectomía atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México "Dr. Manuel Velasco Suarez", de la Ciudad de México.

Objetivos específicos:

- A. Determinar los periodos de tiempo que transcurren entre:
 - 1. El inicio de los síntomas de EVC y la Trombectomía.
 - 2. El abordaje diagnóstico clínico y la realización de la trombectomía.
 - 3. La llegada del paciente a urgencias y la recanalización arterial.
 - 4. La llegada del paciente a urgencias y la realización del estudio de imagen.
 - 5. La realización del estudio de imagen y la trombectomía.
 - 6. La punción arterial y la recanalización.
- B. Encontrar el grado de recanalización arterial obtenida (mTICI) posterior a la trombectomía.
- C. Evaluar si el tiempo que transcurre desde la obtención del estudio de imagen cerebral hasta el logro del acceso vascular influye en la puntuación de RANKIN modificado a los 30 y 90 días.
- D. Correlacionar el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas de EVC y el logro de la reperusión mediante trombectomía mecánica con el desenlace clínico a los 30 y 90 días, mediante la escala de RANKIN modificada.

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad no contamos en nuestra institución (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez", de la Ciudad de México) con un estudio enfocado a saber si los intervalos de tiempo transcurridos desde el inicio de los síntomas y desde la llegada a urgencias del paciente con EVC isquémico agudo hasta el tratamiento definitivo y el logro de la recanalización arterial en pacientes candidatos a trombectomía, tienen influencia en el estado funcional.

Tampoco contamos con un protocolo unánimemente aprobado para el manejo de los pacientes candidatos a trombectomía mecánica.

Un estudio de este tipo podría ayudar a identificar deficiencias en los diferentes momentos de atención del paciente y las áreas de oportunidad de mejora de estos procesos. Nos aclararía cómo en nuestros pacientes el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la trombectomía influye en su estado neurológico final. Disminuiría costos y sobre todo la posible morbimortalidad asociada a retrasos de la atención. Con ello se aportarían los fundamentos objetivos para crear y optimizar en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía flujogramas de atención necesarios basados en las metas internacionales recomendadas en todos los aspectos, incluyendo el tiempo de atención acordes a nuestra realidad y recursos nacionales disponibles.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y analítico con grupo control.

Se recabaron de los registros médicos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suarez”, todos los pacientes con diagnóstico de EVC isquémico agudo con obstrucción de arteria carótida interna intracraneal o segmento M1 o M2 de la arteria cerebral media, que llegaron a urgencias dentro de las primeras 6 horas del inicio de los síntomas de infarto cerebral y fueron sometidos a trombectomía mecánica, y que contaran con seguimiento durante por lo menos 90 días y registro de la escala de Rankin modificado a los 30 y 90 días del inicio del EVC, durante el periodo de tiempo comprendido desde el primero de enero del 2014 hasta el 30 de mayo de 2019. Para el grupo control fueron incluidos pacientes que tuvieron indicación para trombectomía mecánica y no fueron tratados por diferentes razones, que contaran con seguimiento durante por lo menos 90 días y registro de la escala de Rankin modificado a los 30 y 90 días del inicio del EVC o que hubieran fallecido en este período de tiempo.

Se recabó información en cuanto a factores demográficos (edad, género), factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, fibrilación auricular, diabetes mellitus, hipertensión arterial), NIHSS basal, uso de anestesia general, sitio de obstrucción y complicaciones (transformación hemorrágica, edema cerebral, hemorragia intraprocedimiento).

Se analizó el flujograma de atención de cada uno de los pacientes y se registraron en la base de datos la hora de inicio de los síntomas, la hora de llegada a urgencias, la hora de toma de la tomografía simple, la hora de administración del bolo de rtPA, la hora del acceso vascular a través de punción femoral o radial y la hora del logro de la reperfusión. La información se consultó de la hoja de registro de recepción de urgencias, los expedientes clínicos en físico y electrónico, la nota inicial de urgencias y los estudios de imagen, tanto de tomografía como de la angiografía cerebral visualizables en visor electrónico de la institución o en los CDs del archivo del departamento de terapia endovascular. Se tomó como hora de la tomografía la hora a la que se registró la primera imagen en el visor electrónico, la hora de acceso vascular como la hora a la que se registró el primer disparo de medio de contraste en la arteria femoral o radial, y la hora de reperfusión como la hora a la que se registró el disparo de medio de contraste de control después de la recuperación del STENT retriever; en caso de múltiples

intentos, se tomó en cuenta el último. Con estos datos se calcularon los siguientes intervalos de tiempo (entre paréntesis se muestran los estándares de tiempo para cada intervalo):

- Urgencias-TAC (≤ 30 min)
- TAC-Punción (≤ 60 min)
- Inicio-Punción (≤ 360 min)
- Punción-Recanalización (≤ 30 min)
- Urgencias-Punción (≤ 90 min)
- Urgencias-Recanalización (≤ 120 min)
- TAC-Recanalización (≤ 90 min)
- Inicio-Recanalización (≤ 420 min)

A partir de las notas de evolución de la hospitalización, en caso de que el paciente siguiera internado después de los 30 días, o de las notas de seguimiento en la consulta externa, se recabó el Rankin modificado a los 30 y 90 días. Se recabó el mTICI a partir de la nota pos procedimiento de terapia endovascular. El uso de anestesia general se recabó a partir de la nota pos anestesia.

Análisis estadístico

Fueron analizadas las características, diferencias clínicas y demográficas tanto del grupo trombectomizado, como del grupo control. Se utilizaron métodos de estadística descriptiva para la presentación y análisis de los datos: medias con desviación estándar o mediana con rangos intercuartiles para variables cuantitativas, según fuera su distribución (normal o no normal respectivamente). Números absolutos y porcentajes para las variables cualitativas. El análisis del efecto de las características del paciente en el desenlace final se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado para variables dicotómicas y r de Spearman para las variables cuantitativas.

Para evaluar el efecto de los diferentes intervalos de tiempos medidos y el resto de las variables sobre el desenlace (mRs a los 30 y 90 días), se realizó un análisis bivariado mediante el coeficiente de correlación de rangos de Spearman previa determinación de la no normalidad de la distribución de las variables mediante el método gráfico. Las variables que resultasen con una correlación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) se incluyeron en la prueba de regresión lineal simple para determinar el grado de influencia del tiempo en el resultado funcional (mRs).

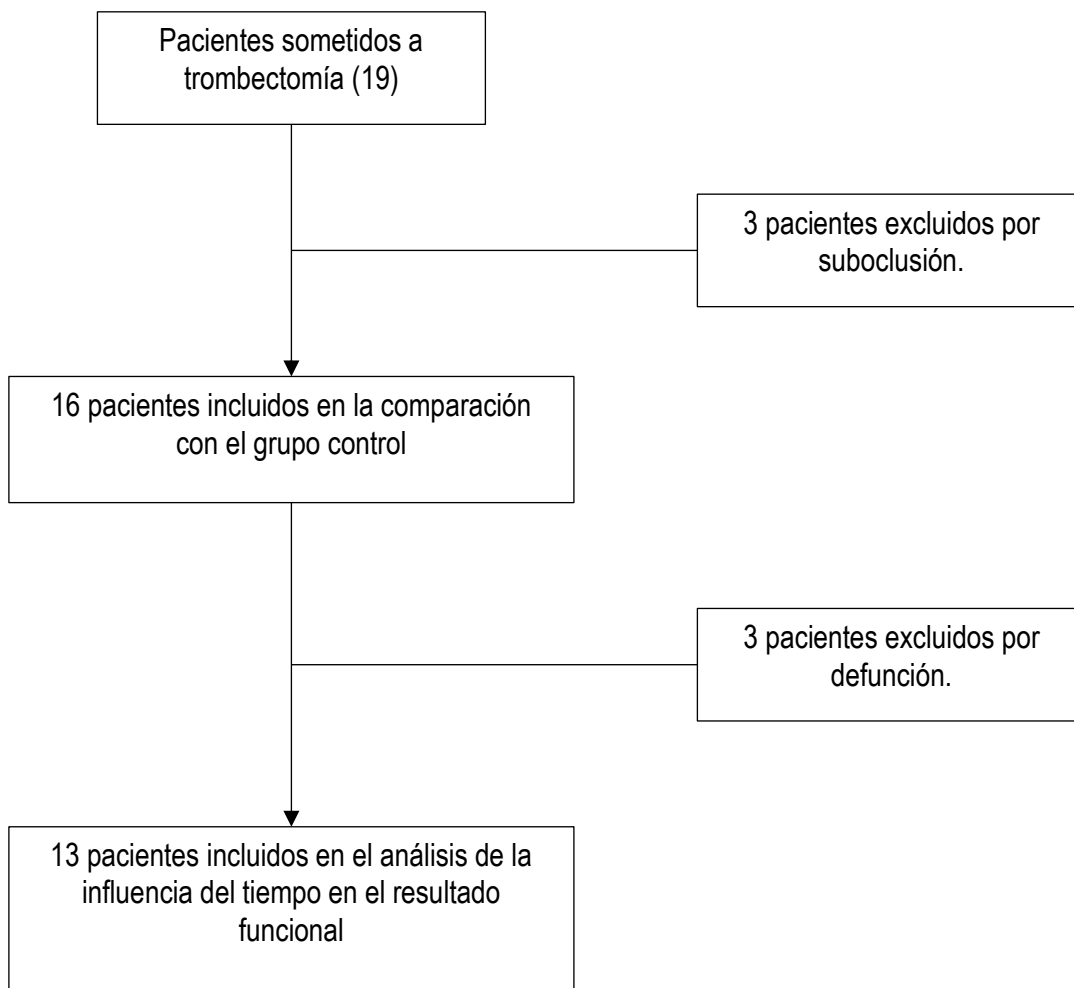
Para el análisis del efecto del tiempo en el grado de reperusión medido por la escala mTICI las variables de tiempo fueron dicotomizadas en “dentro de lo recomendado” y “fuera de lo recomendado” de acuerdo a la literatura y el grado de reperusión en exitoso (2b/3) y no exitoso (1/2a) y posteriormente se estableció la correlación mediante la prueba de Chi².

La comparación del desenlace (Rankin modificado) a los 30 y 90 días entre el grupo trombectomizado y el grupo control se realizó mediante la prueba de Chi² previa dicotomización del Rankin modificado en exitoso (≤ 2) y no exitoso (> 2). Para el manejo de datos utilizamos el paquete estadístico: STATA/SE versión 13.1.

RESULTADOS

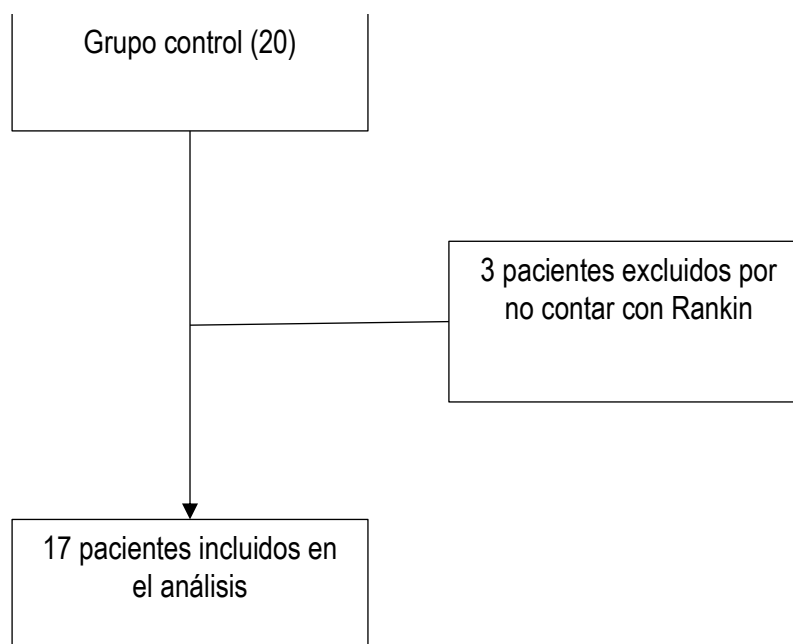
En total se registraron 19 pacientes sometidos a trombectomía mecánica de los cuales se excluyeron 6 pacientes, uno fallecido durante el procedimiento, dos fallecidos durante el internamiento por complicaciones (transformación hemorrágica y edema cerebral), y tres debido a que no presentaban oclusión completa de la arteria cerebral media si no suboclusión. En total se incluyeron 13 pacientes en el análisis de la influencia del tiempo en el resultado funcional. Para la comparación con el grupo control no se excluyeron las defunciones por lo que se incluyeron 16 pacientes trombectomizados (Fig. 1).

Fig. 1 Selección de pacientes.



En total se reunieron 20 pacientes para el grupo control, pero al final se excluyeron 3 pacientes debido a que en los registros médicos no se encontró registrado el Rankin a los 30 y/o 90 días (Fig. 2).

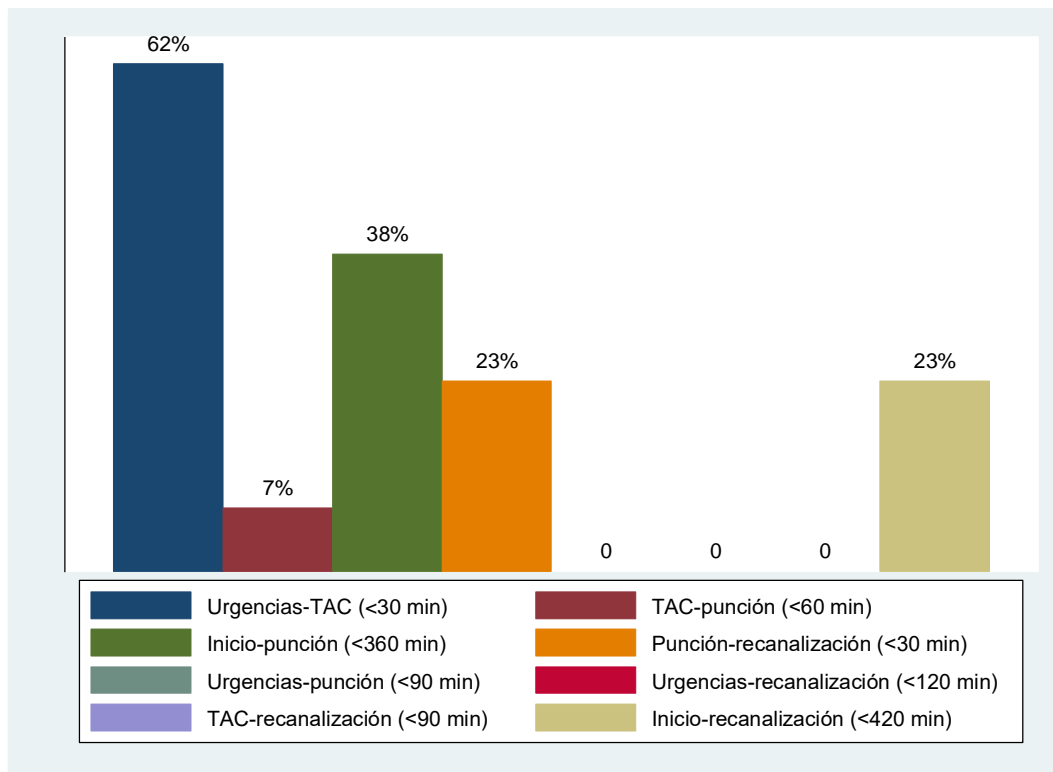
Fig. 2. Grupo control.



La mediana de edad para el grupo de pacientes tromboectomizados fue de 67 años (RIQ 60 – 72) y de 67 en el grupo control (RIQ 60 – 75; $p = 0.73$). El 42.8% y el 51.1% fueron mujeres respectivamente. No se observó diferencia estadísticamente significativa para los factores de riesgo cardiovascular entre los dos grupos ($p = >0.05$). Tampoco se observó diferencia en el NIHSS basal, el número de pacientes trombolizados con rtPA ni en la incidencia de complicaciones (hemorragia y edema cerebral) ($p = >0.05$). El porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos de tiempo durante el flujograma de atención en el grupo de intervención (tromboectomizados) se muestran en la tabla 4 y gráfica 1. Dentro del grupo de intervención el 23.0% logró un Rankin ≤ 2 a los 30 días y el 38.4% a los 90 días. En el grupo control (no tromboectomizados) el 58.8% logró un Rankin ≤ 2 a los 30 días y a los 90 días; hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grupo tromboectomizado y el grupo control a los 30 días, pero no a los 90 días en el desenlace final. Un mTICI exitoso (2b/3) se logró en el 76.9% de los pacientes que fueron sometidos a tromboectomía mecánica.

Tabla 4. Datos demográficos, factores de riesgo vascular y características de los pacientes trombectomizados y no trombectomizados del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México, 2015 - 2019.

Característica	Trombectomizados (n= 13)	No trombectomizados (n= 17)	p
Edad, años (mediana)	67 (60 - 72)	67 (60 - 75)	0.73
Sexo (fem) %	6 (42.8%)	7 (41.1%)	0.78
Factores de riesgo			
Tabaquismo	4 (30.7%)	9 (52.9%)	0.22
Diabetes	5 (38.4%)	6 (35.2%)	0.85
Hipertensión	9 (69.2%)	12 (70.5%)	0.93
Fibrilación auricular	5 (38.4%)	2 (12.5%)	0.10
NIHSS (media)	15 (10 - 17)	16 (11 - 18)	0.57
Sitio de obstrucción			
CI	0	2 (14.2%)	0.17
M1	9 (69.2%)	4 (28.5%)	¿????
M2	4 (30.7%)	8 (57.1%)	0.17
Trombolísis (rtPA)	8 (61.5%)	13 (76.4%)	0.37
Intervalos de tiempo			
Urgencias-TAC (≤30 min)	8 (61.5%)		
TAC-Punción (≤60 min)	1 (7.1%)		
Inicio-Punción (≤360 min)	5 (38.4%)		
Punción-Recanalización (≤30 min)	3 (23.0%)		
Urgencias-Punción (≤90 min)	0 (0%)		
Urgencias-Recanalización (≤120 min)	0 (0%)		
TAC-Recanalización (≤90 min)	0 (0%)		
Inicio-Recanalización (≤420 min)	3 (23.0%)		
Grado de reperusión			
mTICI 2b/3	10 (76.9%)		
Desenlace			
mRS ≤2 a 30 días	3 (23.0%)	10 (58.8%)	0.05
mRS ≤2 a 90 días	5 (38.4%)	10 (58.8%)	0.26?????
Complicaciones			
Transformación hemorrágica	5 (38.4%)	3 (23.5%)	0.37
Edema cerebral	2 (15.3%)	2 (14.2%)	0.93

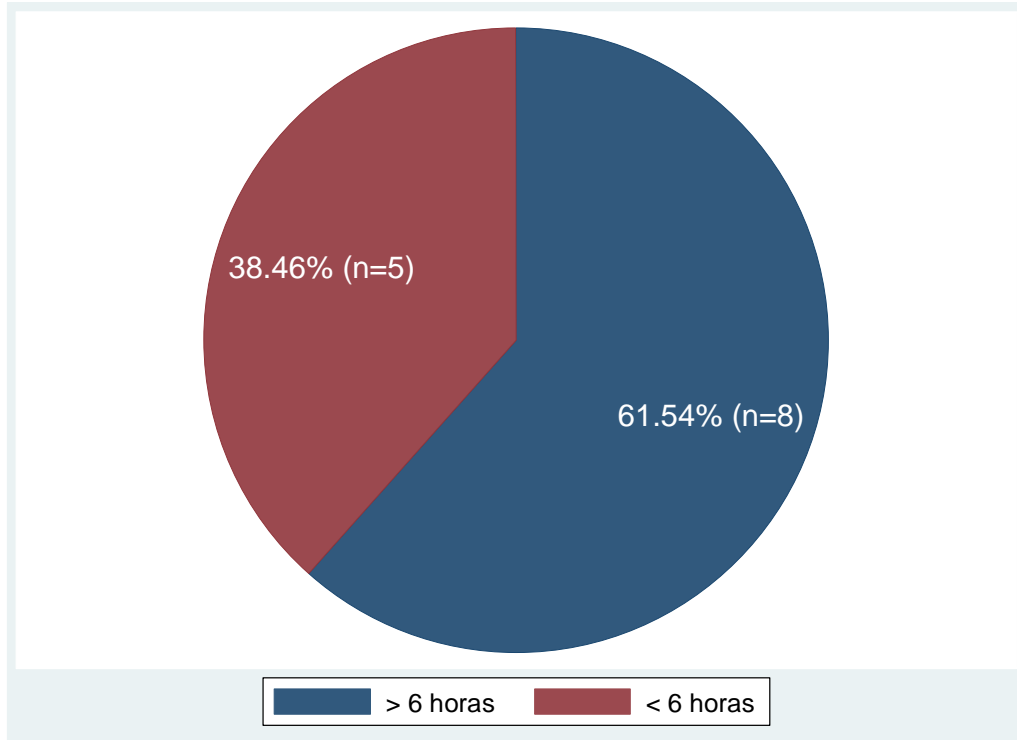


Gráfica 1. Porcentaje de pacientes que estuvieron dentro de los intervalos de tiempo recomendados durante el flujograma de atención del EVC isquémico agudo.

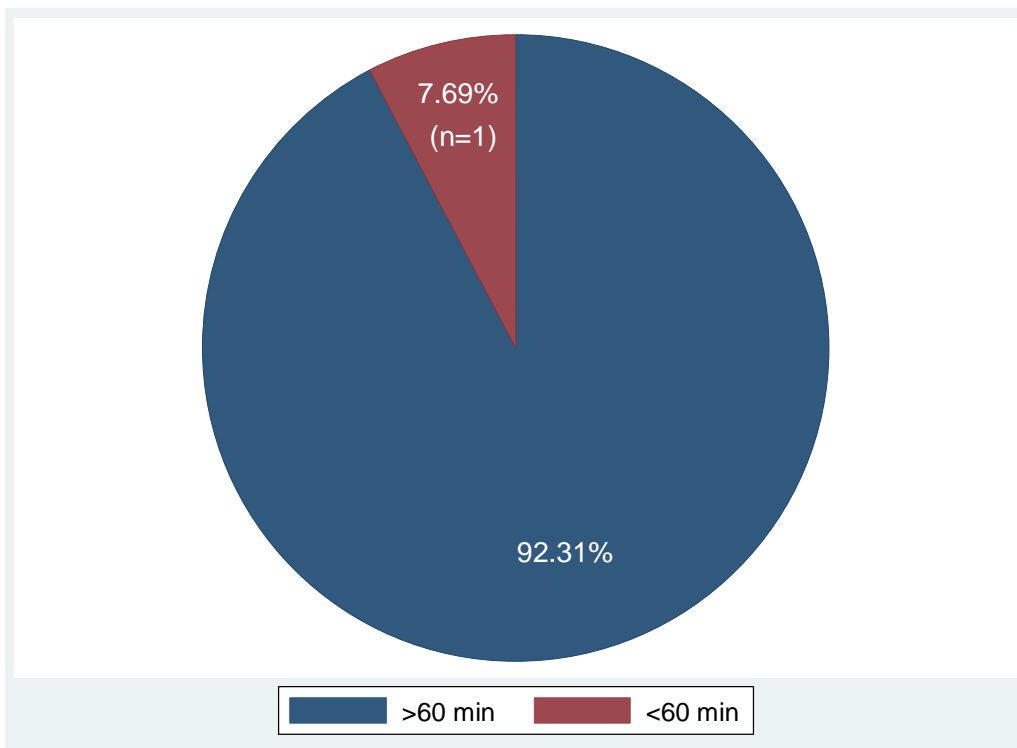
La mediana de los intervalos de tiempo durante el flujograma de atención desde que el paciente llega a urgencias hasta que se logra la recanalización arterial se muestran en la tabla 5. La mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la punción arterial fue de 409 minutos, que está por encima del tiempo recomendado por las guías internacionales de 6 horas (360 min); el 38.4% de los casos (n = 5) lograron este último objetivo (Gráfica 2). La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización arterial fue de 486 minutos. La mediana del intervalo TAC-punción fue de 163 minutos, estando por arriba del tiempo recomendado de 60 minutos; solo el 7.1% de los pacientes (n = 1) estuvo dentro de este valor (Gráfica 3). La mediana del intervalo urgencias-punción fue de 198 min; ninguno de los pacientes (0%) entro dentro del tiempo recomendado de 90 min.

Tabla 5. Intervalos de tiempo (min) en pacientes tratados con trombectomía mecánica en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México, 2015 - 2019. (n = 13)

Intervalos de tiempo	Mediana	RIQ
Inicio-Punción	409	335 – 450
Inicio-Recanalización	486	404 – 465
Urgencias-TAC	27	15 – 35
TAC-Punción	163	144 – 222
TAC-Recanalización	218	176 – 308
Punción-Recanalización	62	31 – 99
Urgencias-Punción	198	164 – 238
Urgencias-Recanalización	249	196 – 329



Gráfica 2. Proporción de pacientes dentro de un intervalo Inicio-punción <6 h.



Gráfica 3. Proporción de pacientes dentro de un intervalo TAC-punción <60 min.

La correlación entre los diferentes intervalos de tiempo y el resultado funcional (mRs a los 30 y 90 días) dicotomizados se muestra en la tabla 6. Solo se incluyeron a 13 pacientes (excluidos 6) debido a que 3 paciente presentaban una oclusión parcial de la ACM lo que permitía flujo residual evidente en el estudio de angioTAC inicial, y otros 3 pacientes que fallecieron durante el internamiento en los primeros días, uno debido a complicaciones intraprocedimiento y otros dos por transformación hemorrágica y edema cerebral y que por lo tanto no contaban con seguimiento a largo plazo ni Rankin. No se encontró correlación de ninguno de los intervalos de tiempo con el mRs a los 30 y 90 días. Posteriormente se realizaron pruebas de hipótesis con las variables de forma cuantitativa sin encontrar tampoco correlación.

Tabla 6. Correlación de los intervalos de tiempo del flujograma de atención y el grado de funcionalidad obtenido (mRs a los 30 y 90 días) de los pacientes que fueron trombectomizados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México, 2015 - 2019. (n = 13)

Intervalos de tiempo	Rankin ≤ 2 a los 30 días (p)	Rankin ≤ 2 a los 90 días (p)
Urgencias-TAC	0.83	0.92
TAC-Punción	0.56	0.41
Inicio-Punción	0.83	0.92
Punción-Recanalización	0.27	0.25
Urgencias-Punción	1.00	1.00
Urgencias-Recanalización	1.00	1.00
TAC-Recanalización	1.00	1.00
Inicio-Recanalización	0.63	0.25

Al analizar la influencia de otros factores que pudieran haber influido en el resultado funcional encontramos que para un mRs ≤ 2 a los 90 días tuvo influencia solamente la presencia de fibrilación auricular ($p = 0.02$) (Tabla 7).

Tabla 7. Correlación de otros factores con el grado de funcionalidad obtenido (mRs a los 30 y 90 días) de los pacientes que fueron trombectomizados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México, 2015 - 2019. (n = 13)

Otros factores	mRs a los 30 días (p)	mRs a los 90 días (p)
Edad	0.10	0.33
Genero	0.61	0.72
Tabaquismo	0.91	0.50
Diabetes mellitus	0.83	0.92
Hipertensión arterial	0.12	0.56
Fibrilación auricular	0.11	0.02
NIHSS basal	0.60	0.53
Trombolisis intravenosa	0.83	0.92
mTICI	0.27	0.11

Se realizó un sub análisis con los pacientes que lograron intervenir dentro del intervalo de tiempo recomendado por la sospecha de que la baja proporción de pacientes en los que se logró este objetivo estuviera influyendo en la no correlación con el resultado funcional sin embargo tampoco hubo resultados positivos.

Al realizar la comparación con el grupo control (no trombectomizados) vs los pacientes trombectomizados en cuanto al resultado funcional (mRs) a los 30 y 90 días se incluyeron a 16 pacientes en el grupo de intervención sin excluir a los pacientes fallecidos ya que la defunción se consideró como “resultado final”. Se encontró una $p = 0.05$ a los 30 días, pero sin significancia estadística (OR 0.21; IC 95% 0.02 – 1.29) y no se encontró diferencia a los 90 días (OR 0.43, IC 95% 0.07 – 2.38; $p= 0.26$) (Tabla 8).

Tabla 8. Desenlace favorable en pacientes trombectomizados vs grupo control (no trombectomizados) a los 30 y 90 días en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México, 2015 - 2019.

Característica	Rankin ≤ 2 a los 30 días		<i>p</i>	OR	IC 95%
	No	Si			
Trombectomizado					
No	8 (44.4%)	10 (55.5%)	0.05	0.21	0.02 - 1.29
Si	16 (84.2%)	3 (15.7%)			
Característica	Rankin ≤ 2 a los 90 días		<i>p</i>	OR	IC 95%
	No	Si			
Trombectomizado					
No	7 (41.8%)	10 (58.8%)	0.26	0.43	0.07 - 2.38
Si	13 (68.4%)	6 (31.5%)			

DISCUSIÓN

El presente estudio es el primero en sus características en realizarse en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México desde que fue introducida la trombectomía mecánica como estándar de tratamiento en el mismo con base en las guías internacionales a partir del 2014. Desde entonces y hasta mediados de 2019 se encontró que 19 pacientes fueron intervenidos dentro de las primeras 6 horas posteriores al inicio de los síntomas de isquemia cerebral. Se ha realizado este procedimiento en un número mayor de pacientes sin embargo no fueron incluidos por no estar dentro del tiempo estipulado en los criterios de inclusión del estudio y entrar en criterios de los estudios DAWN y DEFUSE-3.

Para el análisis de la influencia del tiempo en el resultado funcional se excluyeron a 6 de los 19 pacientes; tres de ellos no mostraban una oclusión completa de la ACM al revisar el estudio de angioTAC previo a la trombectomía mecánica lo que condicionaba que aun existiera flujo sanguíneo y por lo tanto viabilidad del tejido cerebral lo que sesgaría favorablemente los resultados, incluso en uno de ellos lográndose un resultado funcional excelente (mRs de 0) a pesar de haberse intervenido hasta

las 11 horas posteriores al inicio de los síntomas. Los otros 3 pacientes no se incluyeron debido a que fallecieron de manera temprana debido a complicaciones propias del procedimiento. Cabe mencionar también que varios pacientes hubieron de ser excluidos del estudio ya que en el expediente clínico no se encontraron registros del seguimiento en la consulta externa, las notas de evolución no contaban con reporte de la escala de Rankin modificado en la que se encontraba el paciente y tampoco contenían la información mínima necesaria para calcularlo de manera retrospectiva.

Después del análisis estadístico, no se encontró correlación entre los intervalos de tiempo medidos y el resultado funcional del paciente a los 30 y 90 días por lo tanto se concluye que el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la realización de trombectomía no es un factor predictivo independiente para el desenlace clínico de los pacientes con EVC isquémico agudo trombectomizados atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México. Sin embargo, muy pocos pacientes lograron ser intervenidos dentro de los estándares de tiempo recomendados (Inicio-punción 38%, punción-recanalización 23%, inicio-recanalización 23%, urgencias-TAC 62%) por lo que este factor pudo haber influido en la falta de correlación entre las dos variables. Tomando en cuenta esto, se realizó un análisis adicional solo correlacionando los Rankin de los pacientes que sí estuvieron dentro del intervalo recomendado; tampoco se encontró relación.

En la comparación con el grupo control sí se incluyeron a los 3 pacientes que fallecieron durante la fase aguda debido a que la defunción se consideró como “resultado final”. No se encontró diferencia en cuanto a las variables demográficas, factores de riesgo cardiovascular, NIHSS basal, uso de trombolisis, sitio de obstrucción, grado de reperfusión final, resultado funcional ni tasa de complicaciones.

Nuestros resultados van en contra de los publicados en los subanálisis de los grandes estudios internacionales. No obstante, se debe tomar en cuenta que la muestra fue pequeña ($n = 13$) y que la mayoría de los pacientes tuvo intervalos de tiempo mayores a los recomendados. En cuanto a este último factor, se encontraron múltiples causas: desconocimiento del equipo de atención en urgencias de la inminente llegada del paciente al instituto, ausencia de un protocolo normado por los lineamientos del hospital, factores relacionados con la logística del hospital como falta de camilleros, técnico radiólogo entrenado en técnicas de angiotomografía o perfusión con tomografía, medio de contraste de rápida disponibilidad, falta de personal de sala de angiografía, y en ocasiones no disponibilidad de la propia sala. Incluso, al tomar solo a los pacientes que fueron tratados dentro del estándar de tiempo recomendado no se encontró correlación, sin embargo, estamos hablando de muestras de máximo 4 pacientes.

Un factor relevante que no se analizó en el estudio fue el grado de circulación colateral en la angioTAC inicial previo a la trombectomía. Como lo comentan Vagal et al, en su artículo de 2018, en el que analizan los estudios de imagen de 94 pacientes y encuentran que aquellos con buena circulación colateral en la angioTAC tenían una zona de penumbra de mayor volumen en comparación con aquellos con pobre circulación colateral ($p < 0.01$)²³, el tamaño del infarto es menos tiempo dependiente y más una medida del flujo colateral. Desafortunadamente no fue posible documentar esta importante variable

ya que no se encontraron reportes de flujo colateral en ninguna de las notas que se realizan durante la atención en fase aguda.

Este estudio sienta las bases para realizar estudios prospectivos adicionales en los que se tenga mayor control de las variables reconocidas internacionalmente, así como para crear protocolos de atención basados en la realidad actual del instituto, pero ajustados a las guías internacionales, que deban de seguirse de manera estricta por el personal de atención de urgencias, terapia endovascular y radiología. Mejorar el entrenamiento endovascular para lograr las tasas de recanalización recomendadas, con el menor número de intentos y con menos morbilidad. Crear check list similares a los que se han utilizado en los grandes estudios como formulario de datos. Promover la adecuada comunicación con los servicios de emergencia y traslado, así como los hospitales de segundo nivel que envían pacientes al Instituto con el diagnóstico de EVC isquémico. Crear formatos de evolución que permitan registrar los datos necesarios en el seguimiento a largo plazo del paciente y valorar adecuadamente el resultado funcional final.

El tiempo sigue siendo un factor determinante para el buen resultado del tratamiento del paciente con EVC isquémico agudo; los estudios de imagen que valoran la circulación colateral y el tamaño de la penumbra isquémica y tejido salvable son una "fotografía" de un solo momento en la evolución del paciente por lo que no informan cómo va a estar en los siguientes 10 minutos. Es de vital importancia mejorar los tiempos de atención durante el flujograma en urgencias y especialmente en la sala de angiografía para que en realidad se esté dando un tratamiento de alto nivel a la par de los grandes centros del mundo.

REFERENCIAS

1. Ching-Jen Chen, Tzu-Ying Chuang, Leslie Hansen, Shourik Dutta, Dale Ding, Thomas J. Buell, Natasha Ironside, M. Rao Patibandla, Andrew M. Southerland, Bradford B. Worrall, M. Yashar S. Kalani. Predictors of 30-day mortality after endovascular mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018; 57: 38–42.
2. Diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad vascular cerebral isquémica en el segundo y tercer nivel de atención. Secretaría de Salud, Ciudad de México, 16/03/2017.
3. Prevención secundaria, diagnóstico, tratamiento y vigilancia de la enfermedad vascular cerebral isquémica México: Secretaría de Salud, 2008.
4. Mayank Goyal, Bijoy K Menon, Wim H van Zwam, Diederik W J Dippel, Peter J Mitchell, Andrew M Demchuk, Antoni Dávalos, Charles B L M Majoie, Aad van der Lugt, Maria A de Miquel, Geoff rey A Donnan, Yvo B W E M Roos, Alain Bonafe, Reza Jahan, Hans-Christoph Diener, Lucie A van den Berg, Elad I Levy, Olvert A Berkhemer, Vitor M Pereira, Jeremy Rempel, Mònica Millán, Stephen M Davis, Daniel Roy, John Thornton, Luis San Román, Marc Ribó, Debbie Beumer, Bruce Stouch, Scott Brown, Bruce C V Campbell, Robert J van Oostenbrugge, Jeff rey L Saver, Michael D Hill, Tudor G Jovin, for the HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016; 387: 1723–31.
5. Daniel Wei, Thomas J. Oxley, Dominic A. Nystal, Justin R. Mascitelli, Natalie Wilson, Laura Stein, John Liang, Lena M. Turkheimer, Jacob R. Morey, Claire Schwegel, Ahmed J. Awad, Hazem Shoirah, Christopher P. Kellner, Reade A. De Leacy, Stephan A. Mayer, Stanley Tuhim, Srinivasan Paramasivam, J Mocco, Johanna T. Fifi. Mobile Interventional Stroke Teams Lead to Faster Treatment Times for Thrombectomy in Large Vessel Occlusion. *Stroke*. 2017; 48:3295-3300.
6. Goyal M, Jadhav AP, Bonafe A, Diener H, Mendes Pereira V, Levy E, Baxter B, Jovin T, Jahan R, Menon B K, Saber J L, for the SWIFT PRIME Investigators. Analysis of workflow and time to treatment and the effects on outcome in endovascular treatment of acute ischemic stroke: results from the SWIFT PRIME randomized controlled trial. *Radiology*. 2016; 279:888–897.
7. Menon BK, Almekhlafi MA, Pereira VM, Gralla J, Bonafe A, Dávalos A, et al; STAR Study Investigators. Optimal workflow and processbased performance measures for endovascular therapy in acute ischemic stroke: analysis of the solitaire FR thrombectomy for acute revascularization study. *Stroke*. 2014; 45:2024–2029.
8. Menon BK, Sajobi TT, Zhang Y, Rempel JL, Shuaib A, Tornton J, Williams D, Roy D, Poppe AY; Jovin TG, Sapkota B, Baxter BW, Krings T, Silver FL, Frei DF, Fanale C, Tampieri D, Teitelbaum J, Lum C; et al. Analysis of Workflow and Time to Treatment on Thrombectomy Outcome in the Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke (ESCAPE) Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2016; 133:2279-2286.
9. Jeffrey L. Saber. Time Is Brain—Quantified. *Stroke*. 2006; 37:263-266.
10. Mayank Goyal, Mohammed A. Almekhlafi, Liqiong Fan, Bijoy K. Menon, Andrew M. Demchuk, Sharon D. Yeatts, Michael D. Hill, Thomas Tomsick, Pooja Khatri, Osama O. Zaidat, Edward C. Jauch, Muneer Eesa, Tudor G. Jovin, Joseph P. Broderick. Evaluation of Interval Times From Onset to Reperfusion in Patients Undergoing Endovascular Therapy in the Interventional Management of Stroke III Trial. *Circulation*. 2014; 130:265-272.

11. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, Olson DWM, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Time to Treatment With Intravenous Tissue Plasminogen Activator and Outcome From Acute Ischemic Stroke. *JAMA*. 2013; 309:2480-2488.
12. Pooja Khatri, Sharon D Yeatts, Mikael Mazighi, Joseph P Broderick, David S Liebeskind, Andrew M Demchuk, Pierre Amarenco, Janice Carrozzella, Judith Spilker, Lydia D Foster, Mayank Goyal, Michael D Hill, Yuko Y Palesch, Edward C Jauch, E Clarke Haley, Achala Vagal, Thomas A Tomsick, for the IMS III Trialists. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 567–74.
13. J.-S. Kim, J. K. Cha, H. W. Nah, M. J. Kang, D. H. Kim, H. S. Park, J. H. Choi, H. K. Suh. The Processing Time for Recanalization and Size of Ischemic Lesions on DWI is Related With Complete Reperfusion After Mechanical Thrombectomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Nov; 27:3266-3271.
14. Jeffrey L. Saber, Mayank Goyal, Aad van der Lugt, Bijoy K. Menon, Charles B. L.M. Majoie, Diederik W. Dippel, Bruce C. Campbell, Raul G. Nogueira, Andrew M. Demchuk, Alejandro Tomasello, Pere Cardona, Thomas G. Devlin, Donald F. Frei, Richard du Mesnil de Rochemont, Olvert A. Berkhemer, Tudor G. Jovin, Adnan H. Siddiqui, Wim H. van Zwam, Stephen M. Davis, Carlos Castaño, Biggya L. Sapkota, Puck S. Fransen, Carlos Molina, Robert J. van Oostenbrugge, Ángel Chamorro, Hester Lingsma, Frank L. Silver, Geoffrey A. Donnan, Ashfaq Shuaib, Scott Brown, Bruce Stouch, Peter J. Mitchell, Antoni Davalos, Yvo B.W. E.M. Roos, Michael D. Hill, for the HERMES Collaborators. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316:1279-1288.
15. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46:3020–3035.
16. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke. Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *European Stroke Journal* 2019, 4:6–12.
17. David S. Liebeskind. Collateral Circulation. *Stroke*. 2003; 34:2279-2284.
18. Liping Liu, Jing Ding, Xinyi Leng, Yuehua Pu, Li-An Huang, Anding Xu, Ka Sing Lawrence Wong, Xin Wang, Yongjun Wang, on behalf of the Chinese Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, the Chinese Stroke Association. Guidelines for evaluation and management of cerebral collateral circulation in ischaemic stroke 2017. *Stroke and Vascular Neurology* 2018; 3:e000135. ¿?????????
19. Oh Young Bang, Jeffrey L. Saver, Suk Jae Kim, Gyeong-Moon Kim, Chin-Sang Chung, Bruce Ovbiagele, Kwang Ho Lee, David S. Liebeskind. Collateral Flow Predicts Response to Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2011; 42:693-699.
20. Oh Young Bang, Jeffrey L. Saver, Suk Jae Kim, Gyeong-Moon Kim, Chin-Sang Chung, Bruce Ovbiagele, Kwang Ho Lee, David S. Liebeskind, for the UCLA-Samsung Stroke Collaborators. Collateral Flow Averts Hemorrhagic Transformation After Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2011; 42:2235-2239.
21. L.L.L. Yeo, P. Paliwal, H.L. Teoh, R.C. Seet, B.P. Chan, E. Ting, N. Venketasubramanian, W.K. Leow, B. Wakerley, Y. Kusama, R. Rathakrishnan, and V.K. Sharma. Assessment of Intracranial Collaterals

- on CT Angiography in Anterior Circulation Acute Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015; 36:289–94.
22. Guilherme Santos Piedade, Clemens M. Schirmer, Oded Goren, Hua Zhang, Amir Aghajanian, James E. Faber, Christoph J. Griessenauer. Cerebral Collateral Circulation: A Review in the Context of Ischemic Stroke and Mechanical Thrombectomy. *World Neurosurg*. 2019; 122:33-42.
 23. Achala Vagal, Richard Aviv, Heidi Sucharew, Mahati Reddy, Qinghua Hou, Patrik Michel, Tudor Jovin, Thomas Tomsick, Max Wintermark, Pooja Khatri. Collateral Clock Is More Important Than Time Clock for Tissue Fate. A Natural History Study of Acute Ischemic Strokes. *Stroke*. 2018; 49:2102-2107.
 24. Shashvat M. Desai, Marcelo Rocha, Tudor G. Jovin, Ashutosh P. Jadhav. High Variability in Neuronal Loss. Time Is Brain, Requantified. *Stroke*. 2019; 50:34-37.
 25. James C. Grotta. Interhospital Transfer of Stroke Patients for Endovascular Treatment. An Increasing Trend but Maybe Not the Best Answer. *Circulation*. 2019; 139:1578–1580.
 26. A.E. Hassan, S.A. Chaudhry, J.T. Miley, R. Khatri, S.A. Hassan, M.F.K. Suri, and A.I. Qureshi. Microcatheter to Recanalization (Procedure Time) Predicts Outcomes in Endovascular Treatment in Patients with Acute Ischemic Stroke: When Do We Stop?. *American Journal of Neuroradiology*. 2013; 34 :354-359.
 27. Kaiz S Asif, Marc A Lazzaro, Osama Zaidat. Identifying delays to mechanical thrombectomy for acute stroke: onset to door and door to clot times. *J NeuroIntervent Surg*. 2014; 6:505–510.
 28. Y. Loh, R. Jahan, D.L. McArthur, Z.-S. Shi, N.R. Gonzalez, G.R. Duckwiler, P.M. Vespa, S. Starkman, J.L. Saver, S. Tateshima, D.S. Liebeskind and F. Viñuela. Recanalization Rates Decrease with Increasing Thrombectomy Attempts. *American Journal of Neuroradiology*. 2010; 31 (5) 935-939.

